



NEWSLETTER

CESENA TRAUMA CENTER

SIAT della ROMAGNA

n. 3 ottobre 2017

Tecniche di purificazione extrarenale

Carissimi amici, in queste righe avrò l'ardire di tediarvi con dei concetti di emofiltrazione e dialisi. Essenzialmente la CRRT (continuous renal replacement therapy) è una purificazione del sangue che, transitando attraverso un'apparecchio dotato di un filtro, viene privato di prodotti del metabolismo, elettroliti, farmaci e tossine; le sostanze suddette hanno grandezze, forme e peso molecolare diverse, richiedendo tecniche e accortezze diverse per la loro rimozione.

Spinto da una pompa, il sangue passa attraverso un filtro e viene prodotto un liquido che viene chiamato ultrafiltrato: esso è composto da acqua libera, molecole di varia grandezza, ioni, aminoacidi, Gli elettroliti, alcuni farmaci. Nell'ultrafiltrato gli elettroliti sono rappresentati in grande quantità. È obbligatorio rimpiazzare sia le perdite di liquidi che di elettroliti; a tale scopo vengono predisposte delle sacche di rimpiazzo idroelettrolitico. Sempre grazie



ad una pompa i liquidi vengono sospinti nel circuito o a monte o a valle del filtro: nel primo caso si parla di reinfusione in prediluizione. Nel secondo caso si parla di reinfusione in post-diluizione. Si può anche effettuare il rimpiazzo dei liquidi nell'ultrafiltrato sia in prediluizione che in post diluizione.

Quando i liquidi di reinfusione vengono infusi a monte, il filtro risulterà emodiluito, quindi presenterà un basso rischio di trombosi per emococoncentrazione ma l'efficienza depurativa sarà bassa (sto filtrando sangue annacquato). Quando i liquidi di reinfusione vengono infusi a valle del filtro, il grado di emococoncentrazione sarà elevato aumentando il rischio di trombosi ma permettendo un livello elevato di efficienza (sto filtrando sangue concentrato). Un buon compromesso consiste nell'unire i vantaggi delle due applicazioni minimizzando i rischi di inefficienza e coagulazione del circuito. Avrete capito che l'anello debole del sistema è il filtro, vero cuore depurativo del nostro apparecchio di CRRT. Il dispositivo descritto è relativo all'emofiltrazione dove appunto un filtro, cattura le molecole indesiderate che transitano attraverso esso e che vengono eliminate mediante una ulteriore pompa che produce il suddetto ultrafiltrato.



NEWSLETTER

CESENA TRAUMA CENTER

SIAT della ROMAGNA

Nell'emofiltrazione le molecole vengono eliminate mediante il principio fisico della convezione.

Associata all'emofiltrazione può esservi un ulteriore metodo depurativo, questa volta basato sul principio della diffusione, chiamato dialisi.

Nella dialisi una soluzione di acqua, elettroliti e bicarbonato, sempre sospinta da una pompa, percorre il filtro esternamente alle fibre cave dove scorre il sangue; in questo caso il filtro assume la geometria di un elemento a doppio comparto nel quale viene impiegata una membrana semipermeabile di porosità adatta. Nel primo comparto scorre il sangue; nel secondo comparto viene fatta fluire una soluzione acquosa arricchita dei soluti che è necessario cedere al sangue e povera (o priva) di quelli da sottrarre.

uscita permettendo la rimozione di fluidi nelle quantità prescritte dal medico. Nel caso di necessità di rimozione di piccole molecole (potassio, sodio, calcio, fosforo, urea, creatinina, ammonio, acidi) è preferibile usare un sistema diffusivo. Nel caso si preferisca rimuovere molecole a medio peso molecolare (mioglobina) è preferibile utilizzare un metodo convettivo (emofiltrazione); quest'ultimo è anche capace di rimuovere le molecole rimosse dalla dialisi ma in maniera meno rapida, forse adattandosi meglio alle esigenze dei nostri pazienti in cui piccole variazioni metaboliche producono grandi effetti.

Le citochine hanno un peso molecolare tra 5 e 55 kDa e in maniera teorica potrebbero essere rimosse dal circolo mediante la sola emofiltrazione ma, se il direttore della presente newsletter vorrà concedermi ancora spazio, nella prossima edizione ci accorgeremo che, anche se ciò avviene, l'utilizzo di questa tecnica, anche a grandi volumi, non porta beneficio al paziente.

Quando iniziare la CRRT? Uno studio¹ del 1999 ci disse che nella insufficienza renale acuta post-traumatica iniziare precocemente la CRRT riduceva la mortalità del 19%. Più recentemente ELAIN trial², ha diviso 256 pazienti in



KDIGO AKI - Guideline 2012

Definizione	Classificazione
IRA Aumento di sCr > 50% dal valore basale o sCr > 0.3 mg/dl in < 48h	Stadio 1 – $\uparrow$ sCr ≥ 0.3 mg/dl o ≥ 1.5 volte
HRS 1 è una forma particolare di IRA	Stadio 2 – $\uparrow$ sCr ≥ 2 volte
	Stadio 3 – $\uparrow$ sCr > 3 volte o sCr ≥ 4 mg/dl con incremento acuto ≥ 0.5 mg/dl

L'apparecchio, tramite un software e un sistema di bilance, è in grado di gestire la quantità di liquidi in ingresso e in



NEWSLETTER

CESENA TRAUMA CENTER

SIAT della ROMAGNA

due gruppi: il primo gruppo è stato trattato quando i pazienti erano meno gravi (grado 2 classificazione KDIGO); per il secondo gruppo si è atteso che peggiorassero un po' (grado 3 classificazione KDIGO): risultato? Mortalità ridotta nel gruppo trattato precocemente.

1. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. Intensive Care Med. 1999;25:805–13.

2. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial.

Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C. JAMA. 2016 May 24-31;315(20):2190-9. doi: 10.1001/jama.2016.5828



dott. Manlio Meca
UO anestesia e rianimazione
AUSL Romagna Cesena



NEWSLETTER

CESENA TRAUMA CENTER

SIAT della ROMAGNA

LA CADUTA DEGLI DEI

Il 4 Novembre 1992 viene pubblicato su JAMA uno storico e citatissimo articolo, “Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine”; come il titolo lascia intuire, l’articolo con ottimismo da campagna elettorale decanta le lodi di una medicina fondata sulla capacità di ottenere dati obiettivi su efficacia di farmaci, manovre e test diagnostici mediante trial randomizzati e l’aggregazione dei risultati degli stessi in meta-analisi.

L’autore divide di fatto la storia della medicina in due ere: l’era pre EBM in cui l’esperienza clinica, la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici e l’osservazione non sistematica dei fenomeni venivano considerate sufficienti alla pratica clinica e l’era EBM in cui gli strumenti dell’era precedente sono ritenuti cruciali e indispensabili ma ormai insufficienti ad una pratica medica adeguata. La nuova medicina sminuisce il valore dell’”autorità” del clinico esperto e richiede al medico nuove competenze per interpretare i risultati dei lavori.

25 anni dopo PubMed conta 17000000 di articoli sugli esseri umani e quando un rappresentante farmaceutico tira in ballo uno studio Randomizzato controllato multicentrico

crede di essersi giocato l’Armageddon inconfutabile capace di convincere qualunque clinico, così come quando un collega vuole fare il brillante cita una meta-analisi convinto di porre fine a qualunque discussione.

In realtà purtroppo i medici che hanno gli strumenti metodologici e riscoprono lo spirito critico per interpretare i risultati dei trial sono pochissimi mentre i problemi emersi nel percorso di raccolta delle evidenze sono enormi al punto che uno dei più bravi epidemiologi viventi considera la maggioranza dei lavori inutili, inaccurati o ingannevoli e pubblica articoli intitolati “How To Survive the Medical Misinformation Mess” e “Evidence-based medicine has been hijacked”.

Il problema ontologico degli RCT multicentrici è l’eterogeneità della gestione dei pazienti nei diversi ospedali; senza bisogno di conoscenze metodologiche avanzate è intuibile da tutti che al di là dei vincoli imposti dai protocolli e dei dati riportati nei CRF esistono moltissimi aspetti dell’assistenza differenti che differiscono tra i diversi ospedali e che condizionano l’outcome dei pazienti; e quanto più gli studi sono multicentrici, internazionali ecc.. e più la riproducibilità diventa problematica.

Problemi enormi che non sfuggono a lettori critici con capacità di analisi riguardano inoltre il disegno degli stessi studi, i test statistici utilizzati, la quantità/qualità dei risultati

The Rational Clinical Examination

Evidence-Based Medicine

A New Approach to Teaching the Practice of Medicine

Evidence-Based Medicine Working Group

A NEW paradigm for medical practice is emerging. Evidence-based medicine (EBM) is the conscientious, systematic use of current evidence to guide the patient’s care. It is a process that involves the identification of evidence from clinical research, evaluation of that evidence, and application of the results to the patient’s care. The process is often described as a cycle, with the patient at the center. The process is often described as a cycle, with the patient at the center. The process is often described as a cycle, with the patient at the center.

CLINICAL SCENARIO
A junior medical resident working in a teaching hospital admits a 45-year-old previously healthy man who experienced a witnessed grand mal seizure. He had never had a seizure before and had not had any recent head trauma. He denied alcohol or drug use and had no family history of seizures. The patient is given a loading

352 JAMA, November 4, 1992—Vol 268, No. 17

dose of phenytoin intravenously and the drug is continued orally. A computerized tomography scan is completely normal, and the patient is discharged on only symptomatic therapy. The patient is very concerned about the risk of future seizures. How might the resident proceed?

The Way of the Past
Faced with this situation as a clinical clerk, the resident was told by her senior medical clerk who was supported in his thinking by the attending physician that the risk of seizure recurrence was high enough to treat the patient on phenytoin. The new fellow in this post, explaining his reasoning to the resident, expressed his confidence that the attending physician’s decision to use the phenytoin was based on his own clinical experience. The patient leaves the hospital with a prescription for the drug and a warning to return if he has another seizure.

The Way of the Future
The resident asks herself whether the best management is to use the phenytoin. She reviews the literature and finds a 1987 review of the use of phenytoin in the treatment of seizures. The review states that the drug is effective in the treatment of seizures and that the risk of seizure recurrence is high. The resident decides to use the phenytoin and to use the phenytoin to follow up. The patient leaves the hospital with a prescription for the drug and a warning to return if he has another seizure.

The results of the review study show that the patient risk of recurrence is 1

year is between 40% and 50%, and at 5 years the risk is between 50% and 60%. After a seizure the period of 12 months is the most critical period for the risk of recurrence. The review study also states that the risk of recurrence is higher if the patient has a second seizure within 12 months. The review study also states that the risk of recurrence is higher if the patient has a second seizure within 12 months.

A PARADOXICAL SHIFT
Thomas Kuhn has described scientific paradigms as ways of looking at the world that define both the problems that one legitimately can address and the range of admissible evidence that may bear on their solution. When defined in an existing paradigm, a problem is not a problem until the paradigm is challenged. In the case of the paradigm in this review, the paradigm is challenged and replaced by a new way of looking at the world. Medical practice is challenged by the growing medical evidence. The paradigm is challenged and replaced by a new way of looking at the world. Medical practice is challenged by the growing medical evidence. The paradigm is challenged and replaced by a new way of looking at the world. Medical practice is challenged by the growing medical evidence.

The foundations of the paradigm shift in the development of EBM research over the last 20 years. In the modern clinical trial, the use of drug use in clinical practice without a demonstrated benefit is a common occurrence. The review study also states that the risk of recurrence is higher if the patient has a second seizure within 12 months. The review study also states that the risk of recurrence is higher if the patient has a second seizure within 12 months.



NEWSLETTER

CESENA TRAUMA CENTER

SIAT della ROMAGNA

riportati e l'interpretazione degli stessi, quasi sempre condizionata dall'opinione degli autori.

La Food and Drug Administration utilizza storicamente l'esistenza di 2 trial con soglia $p < 0.05$ come criterio suggestivo dell'efficacia di un nuovo farmaco da approvare; in realtà chi ha provato a calcolare la forza di questi criteri secondo logiche bayesiane li considera del tutto insufficienti.

Le meta-analisi sono storicamente gravate da problemi di eterogeneità di case mix, o addirittura di out come dei singoli studi che vengono combinati con l'intento di aumentare la potenza statistica.

Proviamo a pensare alla catena che dovrebbe portare a scelte cliniche basate su "prove/evidence": studi gravati da limiti sistematici vengono inglobati in meta-analisi con problemi mostruosi di eterogeneità di campione; tutto ciò genera linee guida su cui pesa il sospetto di conflitti di interesse degli autori; l'effetto ultimo è la ripercussione sulla pratica clinica con vincoli e fobie medico-legali di farmaci, test ed interventi terapeutici discutibile ma apparentemente provata efficacia.

Un facile esempio, notissimo in ambito traumatologico, è lo studio CRASH- 2

sull'utilizzo dell'acido tranexamico nel trauma emorragico; l'utilizzo dell'anti-fibrinolitico è inserito nei più importanti protocolli di gestione del trauma emorragico ed è possibile che sia effettivamente efficace ma lo studio che maggiormente ha contribuito a giustificare la scelta è gravato da enormi problemi di credibilità. Il CRASH-2 è un trial condotto in 274 ospedali di 40 nazioni diverse, capace di arruolare 20211 pazienti. L'elevato numero di pazienti è probabilmente il vero motivo che ha permesso di raggiungere la famosa significatività statistica poiché la riduzione di mortalità intraospedaliera nel gruppo trattato con acido tranexamico è solo dell'1.5% (14.5% vs 16.0 del gruppo di controllo) ed il rischio relativo di morte per emorragia

scende al 5.3% dal 7-7 del gruppo di controllo. La stragrande maggioranza dei pazienti è stata arruolata in paesi in via di sviluppo con verosimili carenze in termini di cure pre-ospedaliere, radiologia interventistica, disponibilità di emoderivati, di diagnosi eventi trombo embolici ecc.; il dettaglio geografico questo pone dei problemi facilmente comprensibili in termini di riproducibilità dei risultati in contesti palesemente diversi; inoltre numeri e criteri di selezione dei pazienti arruolati non sono riportati in modo preciso così come per i descrittori di severità e

sussistono incongruenze tra i pazienti ad elevato rischio emorragico e i dati degli emoderivati. Infine la mortalità standardizzata della popolazione risulta elevata rispetto a popolazioni con caratteristiche simili e questo contribuisce a

Articles

Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial

2010;118(1268):1067-77

Summary

Background: Tranexamic acid can reduce bleeding in patients undergoing elective surgery. We assessed the effect of early administration of a short course of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and the receipt of blood transfusion in trauma patients.

Methods: This randomised controlled trial was undertaken in 274 hospitals in 49 countries. 20211 adult trauma patients with, or at risk of, significant bleeding were randomised within 1 h of injury to either tranexamic acid (loading dose 1 g over 10 min then infusion of 1 g over 8 h) or matching placebo. Randomisation was balanced by centre, with an allocation sequence based on a block size of eight, generated with a computer random number generator. Both participants and study staff were blinded. All deaths were confirmed by independent adjudicators. The primary outcome was death in hospital within 4 weeks of injury, and was assessed with the following categories: bleeding, vascular occlusive (perforated intestine, renal and pancreatic necrosis, embolism, fat embolism, head injury, and other). All analyses were by intention to treat. This study is registered in [CRASH-2](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=CRASH-2&rank=1), [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=CRASH-2&rank=1) NCT00709242, and South African Clinical Trial Register 101117-0001-1001.

Findings: 10094 patients were allocated to tranexamic acid and 10117 to placebo, of whom 10060 and 10067, respectively, were analysed. All-cause mortality was significantly reduced with tranexamic acid (14.5% [14.5%] vs 16.0% [16.0%] placebo group; relative risk 0.91; 95% CI 0.84-0.97; $p < 0.001$). The risk of death due to bleeding was significantly reduced (10.9% [10.9%] vs 12.4% [12.4%] placebo; relative risk 0.87; 95% CI 0.76-0.96; $p < 0.007$).

Interpretation: Tranexamic acid safely reduced the risk of death in bleeding trauma patients in this study. On the basis of these results, tranexamic acid should be considered for use in bleeding trauma patients.

Funding: UK NIHR Health Technology Assessment programme, Pfizer, BUPA Foundation, and JPMorgan Chase Foundation.

Introduction

Injuries are major causes of death worldwide.¹⁻³ Every year more than a million people die as a result of road traffic injuries around the world. Road traffic injuries are the sixth leading cause of death globally, and road injuries are predicted to become the third leading cause of death and disability by 2020. About 1.6 million people die as a result of intentional acts of interpersonal violence, or self-inflicted violence every year. More than 90% of trauma deaths occur in low-income and middle-income countries.⁴ Haemorrhage is responsible for about a third of in-hospital trauma deaths and can also contribute to deaths from multi-organ failure.⁵

The haemostatic system helps to maintain circulation after severe vascular injury, whether traumatic or surgical in origin.⁶ Major surgery and trauma trigger clinical haemostatic responses, and in both situations severe blood loss presents an enormous challenge to the coagulation system. Part of the response to surgery and blood loss involves the release of endothelial tissue factor, which might become pathological (hyperfibrinolysis) in some cases.⁷ Antifibrinolytic agents reduce blood loss in patients with both surgical and spontaneous fibrinolytic responses to surgery, and do so without apparently increasing the risk of postoperative complications.⁸

Tranexamic acid is a synthetic derivative of the chemical base that inhibits fibrinolysis by blocking the lysine binding sites on plasminogen.⁹ A systematic review of the randomised trials of tranexamic acid in patients undergoing elective surgery, significant trauma, and major trauma participants.¹⁰ Tranexamic acid reduced the need for blood transfusion by a third in trauma patients (RR 0.64; 95% CI 0.54-0.76), with no significant reduction in mortality (RR 0.91; 95% CI 0.76-1.07). Because the haemostatic response to surgery and trauma are similar, tranexamic acid might reduce mortality due to bleeding in trauma patients.

However, as well as the fact that there is no standardised trial of this drug in such patients, we assessed the effects of the administration of a short course of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and the receipt of blood transfusion in trauma patients with, or at risk of, significant haemorrhage.

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77

1067-77



NEWSLETTER

CESENA TRAUMA CENTER
SIAT della ROMAGNA

giustificare la significatività dei risultati (poiché è più difficile dimostrare la riduzione del rischio relativo in popolazioni con bassa mortalità).

Ovviamente il fatto che abbiamo dei limiti non vuol dire smettere di leggere RCT, meta-analisi e la letteratura scientifica, ma è fondamentale fare attenzione a considerare verità universali delle esperienze particolari riportate con eccessiva enfasi e credo che dopo 25 anni di pane ed EBM sia fondamentale recuperare lo spirito critico, lo studio delle scienze di base e ritrovano dignità le letture dei case series in cui le esperienze vengono riportate intrinsecamente “local” senza la pretesa di essere universalmente riproducibili.

Buona medicina critica a tutti!

Bibliografia

Eur J Clin Invest. 2017 “How To Survive the Medical Misinformation Mess.”

Journal of Clinical Epidemiology 2016
“Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett”

Plos One 2017 “A simulation study of the strength of evidence in the recommendation of medications based on two trials with statistically significant results”

Emergency Medicine Australasia 2014:
“Tranexamic acid for trauma:Filling the ‘GAP’in evidence”

Intensive Care Med 2014 “Overoptimism in the interpretation of statistics”



dott. Emanuele Russo
UO anestesia e rianimazione
AUSL Romagna Cesena



NEWSLETTER

CESENA TRAUMA CENTER

SIAT della ROMAGNA

- ☐ [Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of Vena Cava \(REBOVC\): an option in managing traumatic vena cava injuries.](#)

1. Bisulli M, Gamberini E, Coccolini F, Scognamiglio G, Agnoletti V.
J Trauma Acute Care Surg. 2017 Sep 20. doi: 10.1097/TA.0000000000001707. [Epub ahead of print] No abstract available.
PMID: 28930943
[Similar articles](#)

- ☐ [Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta in trauma: a systematic review of the literature.](#)

2. Gamberini E, Coccolini F, Tamagnini B, Martino C, Albarello V, Benni M, Bisulli M, Fabbri N, Hörer TM, Ansaloni L, Coniglio C, Barozzi M, Agnoletti V.
World J Emerg Surg. 2017 Aug 29;12:42. doi: 10.1186/s13017-017-0153-2. eCollection 2017. Review.
PMID: 28855960 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)

- ☐ [Unstable thoracic spine fracture with aortic encroachment: A potentially fatal association and a suggested treatment.](#)

3. Cultrera F, Gamberini E, Iacono G, Turicchia GU, Agnoletti V, Tosatto L.
Int J Surg Case Rep. 2017 Aug 18;39:181-184. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.08.015. [Epub ahead of print]
PMID: 28846951 **Free PMC Article**
[Similar articles](#)



17-18 NOV

SIARTI
SOCIETÀ ITALIANA ANESTESIA RIANIMAZIONE TRAUMATOLOGIA

HEMORRHAGE-HEMOSTASIS COAGULATION-OXYGENATION

Massive hemorrhage after trauma remains a true challenge. Prevention and management of 'lethal triad' require a comprehensive approach. Coagulopathy and hypoperfusion could worsen the delicate balance of casualties with occurrence of complications due typical high kinetic trauma.

In austere conditions, as on the field, we need to assure strategies that could reduce hemodilution, acidosis and hypothermia in order to limit the acute coagulopathy that develops soon after trauma, before any iatrogenic intervention. The hemorrhagic casualties could benefit from an advanced monitoring and an early blood component therapy from the scene, assuring the damage control strategy, within the golden hour.

The goal directed therapy based on the use of point of care tests could improve the emergency treatment effectiveness, and the judicious delivery of blood, mostly in patients receiving massive transfusions, allowing a better outcome of the damage control management.

PRELIMINARY PROGRAM

VIII EDITION
INTERNATIONAL CONGRESS

TRAUMA OGGI

UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

23rd NOVEMBER 2017

Department of Surgical Sciences
Institute of Clinical Surgery
Division of Emergency Surgery
DIRECTOR: Prof. Daniele Gul

Università Cattolica del Sacro Cuore
Policlinico Universitario "A. Gemelli"
AULA BRASCA

ROME

PRELIMINARY PROGRAM

TRAUMA UPDATE

ORTHOPAEDIC INJURIES IN MULTI-TRAUMA PATIENTS

Monday, 11th December 2017

MILAN
Aula Magna
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

PROMOTED BY